

## 論文の内容の要旨

論文題目 レスベラトロールによる早産予防とその炎症制御メカニズムに関する研究

氏名 古屋仁美

### 要旨

早産は世界で毎年 1500 万件近く発生しており、全世界的に増加している。早産は新生児の死因の最大原因であり、また多くの後遺症の原因となりうる。自然早産のメカニズムにおいて、炎症性サイトカインの上昇は重要な要因であり、炎症性サイトカインを制御する治療法が期待されている。レスベラトロールは植物由来の生理活性物質であり、抗炎症作用を有することが知られているが、早産に対する生体内での影響はいまだ知られていない。我々は大腸菌由来のポリ多糖体 (LPS) を用いた、炎症誘発性のマウス早産モデルにおいて、レスベラトロールの内服が早産率の減少をもたらすことを証明した。早産率(胎囊数に対する早産した児の割合)は、レスベラトロール 20mg/kg, 40mg/kg 内

服群で有意にコントロール群より少なかった(それぞれ 51.3% vs. 97.6%、51.7% vs. 85.7%,  $p < 0.001$ )。妊娠マウスの腹腔内洗浄液、子宮組織を採取し検討したところ、レスベラトロール内服により腹水中の TNF- $\alpha$ 、IL1- $\beta$ 濃度上昇が有意に抑制されること、子宮頸部 TNF- $\alpha$ の mRNA 産生が有意に抑制されることが判明した。レスベラトロールによる早産予防のメカニズムとしてマクロファージに注目し、マウス腹腔内マクロファージを用いた検討を行った。レスベラトロール添加により、マクロファージにおける LPS に反応した TNF- $\alpha$ 、IL1- $\beta$ 、COX-2 mRNA 産生は濃度依存的に低下した。ヒト胎盤脱落膜のマクロファージを回収し検討したところ、レスベラトロール添加により LPS に反応した TNF- $\alpha$ 、IL1- $\beta$ の mRNA 産生は濃度依存的に低下した。レスベラトロールは妊娠組織局所及び全身の炎症性サイトカインをコントロールする、新たな早産予防の選択肢となり得ることが示唆された。